

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-211873

(43)Date of publication of application : 07.08.2001

(51)Int.Cl.

C12M 1/00

C12M 1/34

C12N 15/09

G01N 35/10

(21)Application number : 2000-026252

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEMICALS CORP

(22)Date of filing : 03.02.2000

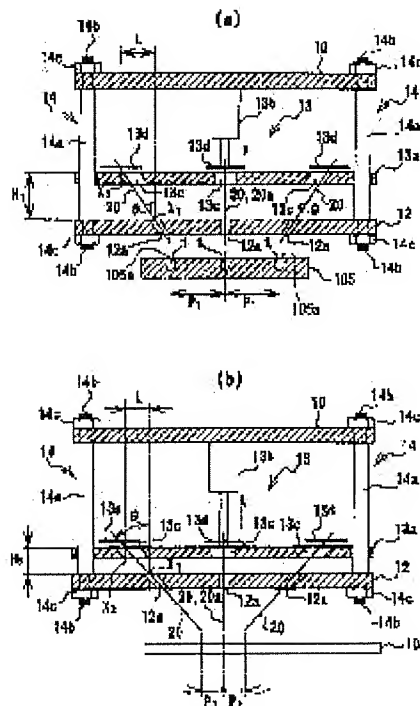
(72)Inventor : SAITO YASUYO

## (54) SPOTTING HEAD

### (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a spotting head that can efficiently carry out a spotting work to largely shorten the work time for the spotting.

SOLUTION: This spotting head for receiving test solutions 1 from a receiving member 105 in which the test solutions 1 are received in plural receivers 105a disposed at a prescribed first pitch  $P_1$ , and then spotting the received test solutions 1 on a test plate 104 at the smaller second pitch  $P_2$  than the first pitch  $P_1$ , characterized by comprising plural pins 20 whose tips are immersed in the test solutions 1 of the receiving member 105 and then brought into contact with the test plate 104, a first plate 12 which has plural guide holes 12a inclined to the perpendicular direction of the receiving member 105 and the test plate 104 and in which the pins 20 are inserted into the guide pin holes 12a in a state where they can move along the axial directions of the pines 20, and a pin-driving mechanism 13 for driving the plural pins 20 along the guide holes 12a.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-211873

(P2001-211873A)

(43)公開日 平成13年 8 月 7 日(2001.8.7)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\*(参考)

C 1 2 M 1/00

C 1 2 M 1/00

A 2 G 0 5 8

1/34

1/34

Z 4 B 0 2 4

C 1 2 N 15/09

C 1 2 N 15/00

A 4 B 0 2 9

G 0 1 N 35/10

G 0 1 N 35/06

J

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 11 頁)

(21)出願番号

特願2000-26252(P2000-26252)

(22)出願日

平成12年 2 月 3 日(2000.2.3)

(71)出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目 5 番 2 号

(72)発明者 齋藤 靖代

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(74)代理人 100092978

弁理士 真田 有

Fターム(参考) 2G058 CC09 EA11 ED02 ED12 ED20

4B024 AA19 AA20 CA01 HA14

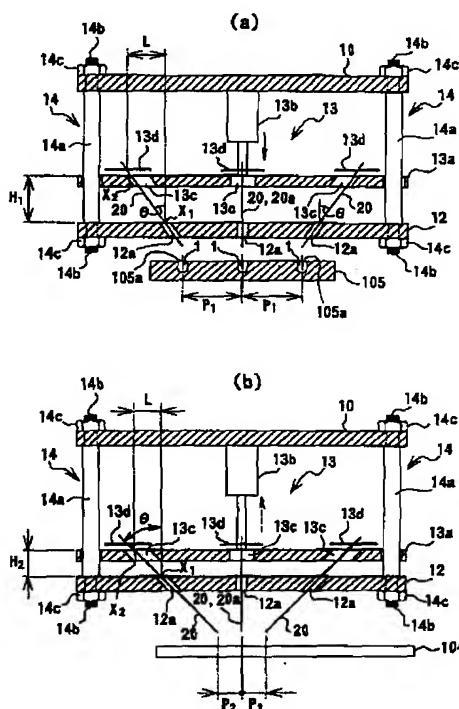
4B029 AA07 FA10 FA12

(54)【発明の名称】 スポットティングヘッド

(57)【要約】

【課題】 スポットティングヘッドにおいて、スポットティング作業を効率良く行なってスポットティングのための作業時間を大幅に短縮することができるようにする。

【解決手段】 所定の第1ピッチ $P_1$ で配置された複数の収容部105aのそれぞれに試験溶液1を収容する収容部材105から、試験溶液1のそれぞれを受け取って第1ピッチ $P_1$ よりも小さい第2ピッチ $P_2$ で試験プレート104にスポットティングするスポットティングヘッドにおいて、先端を収容部105の試験溶液1のそれぞれに浸したのち試験プレート104に当接させる複数のピン20と、収容部材105及び試験プレート104の鉛直方向に対して傾斜した複数の案内孔12aをそなえとともに各案内孔12aにピン20が各ピン20の軸方向に沿って移動可能に挿入された第1プレート12と、複数のピン20を案内孔12aに沿って駆動するピン駆動機構13とをそなえて構成する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 所定の第 1 ピッチで配置された複数の収容部のそれぞれに異なる種類の試験溶液を収容する収容部材から、該異なる種類の試験溶液のそれぞれを受け取って該第 1 ピッチよりも小さい第 2 ピッチで試験プレートにスポッティングするスポッティングヘッドにおいて、

先端を対応する該収容部の該試験溶液に浸したのち該試験プレートに当接させてスポッティングを行なう複数のピンと、

該収容部材及び該試験プレートの鉛直方向に対して傾斜した複数の案内孔をそなえ、該各複数の案内孔に、該複数のピンが該各ピンの軸方向に沿って移動可能に挿入された第 1 プレートと、

該複数のピンを該第 1 プレートの該複数の案内孔に沿って駆動するピン駆動機構とをそなえて構成されるとともに、  
上記の各複数のピンの先端を該各複数の収容部の該試験溶液に浸すときには、該ピン駆動機構により該複数のピンを該複数の案内孔に沿って駆動することにより、該先端が該収容部材の該収容部の配置と一致するように該第 1 ピッチで並べられる一方、該ピンの先端を該試験プレートに当接させるときには、該ピン駆動機構により該複数のピンを該複数の案内孔に沿って駆動することにより、該先端の各相互間が狭められて該第 2 ピッチで並べられることを特徴とする、スポッティングヘッド。

【請求項 2】 該ピン駆動機構が、  
該第 1 プレートよりも上方に配設され該複数のピンを支持する第 2 プレートと、  
該第 1 プレート又は該第 2 プレートの何れかを駆動して該第 1 プレートと該第 2 プレートとの間隔を調整するプレート駆動装置とをそなえて構成され、  
さらに該第 2 プレートは、該各ピンの水平方向への移動を許容しつつ該複数のピンを支持する支持機構を有していることを特徴とする、請求項 1 記載のスポッティングヘッド。

【請求項 3】 該第 2 プレートの該支持機構が、  
該第 2 プレートに設けられ該ピンの外周よりも大きな内周の貫通部と、  
該ピンの第 2 プレートの上方に位置する部位に取り付けられ該貫通部の内周よりも大きな止め部材とにより構成されていることを特徴とする、請求項 2 記載のスポッティングヘッド。

【請求項 4】 所定の第 1 ピッチで配置された複数の収容部のそれぞれに異なる種類のスポッティング用物質を収容する収容部材から、該異なる種類のスポッティング用物質のそれぞれを受け取って該第 1 ピッチよりも小さい第 2 ピッチで固体表面にスポッティングするスポッティングヘッドにおいて、  
先端を対応する該収容部の該スポッティング用物質に接

触させたのち該固体表面に当接させてスポッティングを行なう複数のピンと、

該複数のピンを、該収容部材及び該固体表面の鉛直方向に対して傾斜した方向に駆動するピン駆動機構とをそなえて構成されるとともに、

上記の各複数のピンの先端を該各複数の収容部の該スポッティング用物質に接触させるときには、該ピン駆動機構により該複数のピンを駆動することにより、該先端が該収容部材の該収容部の配置と一致するように該第 1 ピッチで並べられる一方、該先端を該固体表面に当接させるときには、該ピン駆動機構により該複数のピンを駆動することにより、該先端の各相互間が狭められて該第 2 ピッチで並べられることを特徴とする、スポッティングヘッド。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、所定の第 1 ピッチで配置された複数の収容部のそれぞれに異なる種類のスポッティング用物質を収容する収容部材から、異なる種類のスポッティング用物質を受け取って第 1 ピッチよりも小さい第 2 ピッチで固体表面にスポッティングするスポッティングヘッドに関し、特に DNA チップ (DNA アレイ) の製作に用いて好適なスポッティングヘッドに関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より、遺伝子を構成する DNA (デオキシリボ核酸) の塩基配列の解析が行なわれており、このような解析手法としては、例えばハイブリダイゼーション法がある。DNA は 4 種類の塩基から構成され、これらの塩基はそれぞれ結合する塩基が決まっており、ハイブリダイゼーション法では、この原理を利用して、かかる塩基配列の解析が行なわれる。つまり、塩基の配列が未知の検査対象となる DNA を、塩基の配列が既知の比較対象となる複数種類の DNA と混合し、検査対象の DNA と比較対象の DNA とが結合しているか否かを調査し、検査対象の DNA と結合しうる DNA を特定する。そして、この特定された DNA は塩基配列が既知なので、この塩基配列と対応する配列を、検査対象の DNA の塩基配列、或いは、検査対象の DNA の塩基配列の一部と判定することができるのである。

【0003】具体的には、複数種類の比較対象となる DNA (プローブ DNA) をスライドガラス上にドット状に付着させ (これをスポッティングと言い、スライドガラス上に付着させたプローブ DNA をドットとも言う)、DNA の結合反応が起こり得る所定の条件下において、このプローブ DNA を付着させたスライドガラス (これを一般的に DNA チップ又は DNA アレイと言い、以下、統一して DNA チップと言う) を、検査対象となる DNA を含む溶液 (DNA 溶液) に一旦浸漬する。未知の検査対象となる DNA は予め蛍光標識されて

10

20

30

40

50

おり、この検査対象のDNAと比較対象となるプローブDNAとが結合すれば、プローブDNAも蛍光標識されることとなる。DNAチップはその後洗浄され、プローブDNAと結合しなかったDNA溶液が洗い流される。

【0004】したがって、その後DNAチップをレーザー光でスキャンして各プローブDNAの蛍光量を測定することにより、各プローブDNAについて検査対象のDNAと結合したか否かを速やかに判定することができ、この判定結果に基づいて検査対象のDNAの塩基配列を解析することができるのである。そして、このようなハイブリダイゼーション法に用いられるDNAチップは、所定の大きさ（例えば26mm×75mm）のライドグラス上に、例えば100μm～200μmピッチで数十個から数万個のプローブDNAをスポッティングすることにより作成され、かかるスポッティングは、例えば、図7（a）に示すようなスポッティングヘッドを用いて行なわれる。

【0005】このスポッティングヘッドは、図7（a）に示すように、プレート101と、このプレート101に均等のピッチP<sub>1</sub>で配設された複数（ここでは4本）のピン102とをそなえて構成されている。これらのピン102は、図8（b）を用いて後述するマイクロタイタープレート105に設けられたプローブDNAを貯めておくための凹部（収容部）105aと対応してピッチP<sub>1</sub>で配設されており、各ピン102は、図7（b）に示すように先細りした先端をそなえている。そして、プレート101はアーム103の一端に固設され、また、アーム103の他端には図示しない移動装置が取り付けられており、この移動装置によりスポッティングヘッドを、上下、左右及び前後の各方向に移動させることができるようになっている。

【0006】なお、図7（c）に示すように、先端にスリット102aをそなえ、このスリット102aにプローブDNAを浸入／保持させるようにしたピンもある。スポッティングを行なう際には、まず、移動装置により、スポッティングヘッドを、図8（b）に示すようなマイクロタイタープレート105上に移動させる。マイクロタイタープレート105には、所定のピッチP<sub>1</sub>で複数の凹部105aが形成されており、これらの凹部105aのそれぞれに異なる種類のプローブDNA 1a、1b、1c、1d、1e、1f、1g、1h、…（以下、特に種類を区別しない場合にはプローブDNA 1とも言う）が貯められている。スポッティングヘッドのピン102は、上述したようにマイクロタイタープレート105の凹部105aに対応して配設されており、マイクロタイタープレート105上の所定位置で、スポッティングヘッドを移動機構により所定レベルまで降下させて、各ピン102の先端をマイクロタイタープレート105の凹部105aに浸して所定のプローブDNA 1（ここではプローブDNA 1a～1d）を付着させる。

【0007】次に、スポッティングヘッドを所定レベルまで上昇させてからライドグラス上に移動させる。そして、スポッティングヘッドを所定レベルまで降下させて、各ピン102の先端をライドグラスの表面に接触させる。図8（a）は、完成した状態のDNAチップ上のプローブDNA（ドット）1の配置構成を示す模式的な平面図であるが、この時点では、まず、ライドグラス104上に設けられる多数のドット1のうち、ピッチP<sub>1</sub>で並ぶドット（塗りつぶした円で示すドット）1a～1dがスポッティングされる。

【0008】そして、スポッティングヘッドを移動させてピン102の先端を洗浄バス（図示略）に浸して洗浄した後、上述と同様の動作により、図8（b）に示すようにマイクロタイタープレート105に配置されたプローブDNA 1のうち前回とは異なる種類のプローブDNA 1e～1hにピン102の先端が浸され、図8（a）に示すように前回スポッティングされたドット（塗りつぶした円で示すドット）1a～1dよりも例えば図8（a）中で右側に所定ピッチP<sub>2</sub>ずらして、二重円で示すドット1e～1hがスポッティングされる。そして、以降、図8（a）中で左右方向及び上下方向に所定ピッチP<sub>2</sub>ずつスポッティングをずらして行なうことにより、多数のプローブDNA 1を所定ピッチP<sub>2</sub>で並べたDNAチップを製作することができる。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述の技術では、一度のスポッティングによりライドグラス104に付着させうるドット数が少ないため、DNAチップの製作が作業効率の悪いものになってしまうという課題がある。つまり、ライドグラス104のスポットエリア（スポッティング可能な範囲）において一度のスポッティングによりスポットエリアと当接可能な（スポッティングを行なうことのできる）ピン数は、当然ながらピン102のピッチP<sub>1</sub>により一義的に決定されてしまう。例えば、スポットエリアを（20mm×48mm）の大きさとし、ピッチP<sub>1</sub>を4mmとすると、一度のスポッティングによりライドグラス104と当接するピン数は最大でも78本{= [(20/4)+1] × [(48/4)+1]}に限定されてしまう。

【0010】このように、ピン102のピッチP<sub>1</sub>がライドグラス104上に配置すべきプローブDNA 1の微少ピッチP<sub>2</sub>に比べ大きいと、一度のスポッティングによりスポットエリアと当接可能な本数が比較的少ない本数に限定されてしまい、所定個数（例えば数万個）のプローブDNA 1を付着させるためには、スポッティングの回数が非常に多くなってしまっており、DNAチップの製作が作業効率の悪いものになってしまうのである。

【0011】なお、上述したように、ピン102のピッチP<sub>1</sub>は、マイクロタイタープレート105の収容部（凹部）105aのピッチと一致させたものであり、か

かる収容部105aのピッチ $P_1$ を狭めることにより、一度のスポッティングによりスポットエリアと当接可能なピン数を増加させることも考えられるが、ピッチ $P_1$ を狭めることは、各収容部105aへのプローブDNA1の分注を非常に困難なものとするることになり、現実的ではない。

【0012】また、上述のスポッティングヘッドでは、前回のスポッティングに対してスポッティングヘッドを微少ピッチ $P_2$ ずらしてスポッティングすることを繰り返すことによりDNAチップを製作するが、このようなスポッティングヘッドの微少送りは、位置決めが非常に困難であるため、この点からも作業効率が悪いものになってしまう。

【0013】また、図8(a)、(b)に示すように、マイクロタイター105でのプローブDNA1a…の配列と、スライドガラス104でのプローブDNA(ドット)1a…の配列とが異なるため、マイクロタイター105上のプローブDNA1a…が、スライドガラス104上でどの位置にあるか、即ち、スライドガラス104上にプローブDNA1a…がどのように配置されている

かを解析することが必要となってしまふ。

【0014】本発明は、このような課題に鑑み創案されたもので、スポッティング作業を効率良く行なうことができるようにした、スポッティングヘッドを提供することを目的とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するために、本発明のスポッティングヘッド(請求項1)は、所定の第1ピッチで配置された複数の収容部のそれぞれに異なる種類の試験溶液を収容する収容部材から、該異なる種類の試験溶液のそれぞれを受け取って該第1ピッチよりも小さい第2ピッチで試験プレートにスポッティングするスポッティングヘッドにおいて、先端を対応する該収容部の該試験溶液に浸したのち該試験プレートに当接させてスポッティングを行なう複数のピンと、該収容部材及び該試験プレートの鉛直方向に対して傾斜した複数の案内孔をそなえ、該各複数の案内孔に、該複数のピンが該各ピンの軸方向に沿って移動可能に挿入された第1プレートと、該複数のピンを該第1プレートの該複数の案内孔に沿って駆動するピン駆動機構とをそなえて構成されるとともに、上記の各複数のピンの先端を該各複数の収容部の該試験溶液に浸すときには、該ピン駆動機構により該複数のピンを該複数の案内孔に沿って駆動することにより、該先端が該収容部材の該収容部の配置と一致するように該第1ピッチで並べられる一方、該ピンの先端を該試験プレートに当接させるときには、該ピン駆動機構により該複数のピンを該複数の案内孔に沿って駆動することにより、該先端の各相互間が狭められて該第2ピッチで並べられることを特徴としている。

【0016】該ピン駆動機構を、該第1プレートよりも上方に配設され該複数のピンを支持する第2プレートと、該第1プレート又は該第2プレートの何れかを駆動して該第1プレートと該第2プレートとの間隔を調整するプレート駆動装置とをそなえて構成し、さらに該第2プレートが、該各ピンの水平方向への移動を許容しつつ該複数のピンを支持する支持機構を有するようにしてもよい(請求項2)。

【0017】さらに、該第2プレートの該支持機構が、該第2プレートに設けられ該ピンの外周よりも大きな内周の貫通部と、該ピンの該第2プレートの上方に位置する部位に取り付けられ該貫通部の内周よりも大きな止め部材とにより構成されるようにしてもよい(請求項3)。本発明のスポッティングヘッド(請求項4)は、所定の第1ピッチで配置された複数の収容部のそれぞれに異なる種類のスポッティング用物質を収容する収容部材から、該異なる種類のスポッティング用物質のそれぞれを受け取って該第1ピッチよりも小さい第2ピッチで固体表面にスポッティングするスポッティングヘッドにおいて、先端を対応する該収容部の該スポッティング用物質に接触させたのち該固体表面に当接させてスポッティングを行なう複数のピンと、該複数のピンを、該収容部材及び該固体表面の鉛直方向に対して傾斜した方向に駆動するピン駆動機構とをそなえて構成されるとともに、上記の各複数のピンの先端を該各複数の収容部の該スポッティング用物質に接触させるときには、該ピン駆動機構により該複数のピンを駆動することにより、該先端が該収容部材の該収容部の配置と一致するように該第1ピッチで並べられ、一方、該先端を該固体表面に当接させるときには、該ピン駆動機構により該複数のピンを駆動することにより、該先端の各相互間が狭められて該第2ピッチで並べられることを特徴としている。

【0018】

【発明の実施の形態】以下、図面を参照して本発明の実施の形態について説明する。図1～図6は本発明の一実施形態としてのスポッティングヘッドについて示す図である。なお、本実施形態としては、本発明のスポッティングヘッドを、DNAチップの作成に適用した例を説明する。

【0019】本スポッティングヘッドは、図1(a)、(b)及び図2(a)、(b)に示すように、上方プレート10と、複数(ここでは縦/横のそれぞれに3本ずつ並べられた3列×3行の9本)のピン20(中央に位置するピンを特に区別する場合は符号20aで示す)と、上方プレート10の下方に配設され、これらのピン20を支持する下方プレート(第1プレート)12と、各ピン20を上下方向に駆動するピン駆動機構13とをそなえて構成されており、上方プレート10と下方プレート12とは4本の支柱14を介して各四隅を接続されている。これらの各支柱14の両端部には、支柱本体1

4 aよりも小径のネジ部14 bがそれぞれ設けられており、各支柱14は、これらのネジ部14 bをプレート10、12に貫通させるとともに各ネジ部14 bにナット14 cが螺合されてプレート10、12に組付けられている。なお、上方プレート10の上面には図示しない移動機構が接続され、この移動機構により、本スポッティングヘッドは上下左右に移動できるようになっている。

【0020】本スポッティングヘッドは、図2(a)に示すように、水平姿勢のマイクロタイタープレート（収容部材）105にピッチ（第1ピッチ） $P_1$ で配置された収容部105 a内の各プローブDNA（試験溶液、スポッティング用物質）1に各ピン20の先端を浸漬し、図2(b)に示すように、このピン20の先端をやはり水平に置かれたスライドガラス（試験プレート、固体表面）104に接触させて、プローブDNA1を、ピッチ $P_1$ よりも小さい微少なピッチ（第2ピッチ） $P_2$ でこのスライドガラス104に付着させるものであるが、下方プレート12には、水平姿勢のマイクロタイタープレート105及びスライドガラス104の鉛直方向に対して傾斜した複数の案内孔12 aがそなえられており（但し、スポッティングヘッド中央部に配置されたピン20 aが挿入される案内孔12 aは傾斜していない）、これらの案内孔12 aに各ピン20が挿通自在に（ピンの軸方向に移動可能に）挿入されている。案内孔12 aは、挿入されたピン20を案内できるように、ピン20の外形よりも僅かに大きい内形に形成されるとともに、内周面を例えばリーマ加工により表面加工されており、挿入された各ピン20を滑らかに移動させることができるようになっている。なお、図2(a)、(b)では、案内孔12 aの内形を、便宜上、ピン20の外形に対し実際よりも大きなものとして示している。

【0021】また、上方プレート10と下方プレート12との間には、各ピン20を、下方プレート12の各案内孔12 aに沿って移動させるピン駆動機構13がそなえられている。ピン駆動機構13は、各支柱14に移動可能に挿通され各ピン20の水平方向の移動を許容しつつ各ピン20を支持する駆動プレート（第2プレート）13 aと、上方プレート10に固定されるとともに駆動ロッドが駆動プレート13 aに接続されたシリンダ（プレート駆動装置）13 bとをそなえて構成されており、シリンダ13 bにより駆動プレート13 aを各支柱14の軸方向（即ち上下方向に）に沿って移動させて、下方プレート12と駆動プレート13 aとの間隔を調整することができるようになっている。

【0022】駆動プレート13 aには、各ピン20の外周よりも十分に大きな内周を有する複数の貫通部13 cがそなえられており、各ピン20は、これらの各貫通部13 cに挿入され、また、各ピン20には、駆動プレート13 aの上方に位置する部位に、貫通部13 cの外周よりも大きなピン状の止め金具（止め部材）13 dが固

設されており、各ピン20が貫通部13 cから抜け落ちないようにになっている。

【0023】なお、各止め金具13 dは、何れもピン20の上端から同じ距離をおいて取り付けられ、また、各ピン20は傾斜角度がそれぞれ異なるので、先端（下端）の上下位置が揃うように、各ピン20の長さは各ピン20毎に個別に設定されている（各ピン20毎に長さが異なる）。勿論、各ピン20を何れも同じ長さにして、止め金具13 dの取付位置をピン20毎に個別に設定して、各ピン20の先端の上下位置を揃えるようにしてもよい。

【0024】そして、シリンダ13 bで駆動プレート13 aの高さ位置を調整して、図2(a)に示すように、駆動プレート13 aを下方プレート12から所定高さ $H_1$ に移動させると、各ピン20の先端をマイクロタイタープレート105のプローブDNA1を収容する収容部105 aと同様にピッチ $P_1$ で並べることができる。また、図2(b)に示すように、駆動プレート13 aを、所定高さ $H_1$ よりも低い所定高さ $H_2$ まで下げることにより、各ピン20を、止め金具13 dにより抜き止めしつつ自重により駆動プレート13 aと一体に一斉に降下させることができる。これにより、各ピン20は案内孔12 aに案内されて、互いにその先端の相互間を狭めるように下方に突出し、これにより、各ピン20の先端をピッチ $P_1$ よりも小さいピッチ $P_2$ で並べることができるようになっているのである。

【0025】また、このようなピン20の移動を可能とすべく、上述の貫通部13 cと止め金具13 dとにより、ピン20の水平方向への移動を許容しつつもピン20を支持する支持機構が構成されている。つまり、各ピン20を案内孔12 a内で進退させることは、即ち、図2(a)、(b)に示すように、各ピン20の傾斜角 $\theta$ を一定に保持しつつ、各ピン20を駆動プレート13 aと一体に移動させることである。傾斜角 $\theta$ が一定であれば、図2(a)に示すように下方プレート12を基準とした駆動プレート13 aの高さ（下方プレート12と駆動プレート13 aとの間隔）が所定高さ $H_1$ である場合と、図2(b)に示すように所定高さ $H_2$ である場合とでは、各ピン20の下方プレート12により支持される支持点 $X_1$ と駆動プレート13 aにより支持される支持点 $X_2$ との水平距離 $L$ には差異が生じるため、このような水平距離の差異を吸収すべく（水平方向の移動を許容すべく）、駆動プレート13 aにはピン20の外周よりも十分大きな内周を有する貫通部13 cがそなえられ、また、上述したように駆動プレート13 aから各ピン20が抜け落ちないように（支持しうるように）止め金具13 dが各ピン20に取り付けられているのである。

【0026】また、この場合、中央のピン20 aはスライドガラス104に対して鉛直方向に取り付けられている（傾斜角 $\theta = 0$ で設定されている）ので、駆動プレ

ト13aの上下位置に応じて水平方向に移動しない。したがって、中央のピン20aを挿入される貫通部13cは、ピン20aに対してルーズでなくても良い。また、止め金具13dは、ピン20を駆動プレート13aに係止しうよう、貫通部13cの内周よりも大きい外形を有するものであればよく、割ピンやダルマピンは勿論、例えばリング状のものをピン20に差し込むようにしてもよい。

【0027】さて、各ピン20について説明すると、ピン20は、図3(a)に示すように先端に微少径の球状部材21をそなえており、上述したようにスライドガラス104の水平面に対して傾斜して取り付けられている。本スポッティングヘッドにおいて、従来のピン〔図7(b), (c)参照]のような先端形状のものをを用いた場合、このようなピンでは、先端を形成する斜辺が線接触してしまい、所定範囲外にプローブDNA1を付着させてしまう虞がある。さらに、各ピン20の傾斜角 $\theta$ は、各ピン20の先端側の軸方向の延長線が一点に収束するように、且つ、中央のピン20aの先端に他のピン20の先端が集中するように設定されているので、中央のピン20aから離隔して下方プレート12に取り付けられたピン20ほど傾斜角 $\theta$ は大きくなる。本実施形態では、ピン20は、3行×3列で比較的少ない本数だけ並べられているが、行数及び列数が増加するにしたがって、ピン20の傾斜角 $\theta$ は多様化するとともに最大の傾斜角 $\theta$ （複数のピン20の中で最も傾斜したピン20の傾斜角 $\theta$ ）は大きくなる傾向にあり、従来のピンのように先端形状のものでは適切なスポッティングを行ないづらくなる。

【0028】そこで、本スポッティングヘッドでは、先端に球状部材21をそなえたピン20を使用することにより、ピン20が傾斜して取り付けられ且つピン20の傾斜角 $\theta$ が多様化しても、この球状部材21において点接触できるようにしているのである。なお、このようなピン20は例えば図3(b)～(d)に示すように製作される。つまり、図3(b)に示すように金属線21aの先端を加熱源（ここでは火炎）21bにより熱して溶解させると、図3(c)に示すように溶解した金属線21aの先端は表面張力により自然と球形となって、金属線21aの先端に金属球21が形成され、この金属球21が固化しないうちに図3(d)に示すようにピン本体22の先端部22aと当接させることにより、金属球即ち球状部材21がピン本体22の先端部22aに接合されるのである。なお、加熱源21bは、金属線21aの先端を熱して溶解させうるものであれば良く、例えば電気ヒータでも良い。

【0029】また、図5に示すように、ピン20の先端（球状部材21も含む）にスリット23を設け、このスリット23内にプローブDNA1を浸入／保持させて、スポッティングの際に、ピン20からスライドガラス1

04に一層安定して所定の液量（プローブDNA1の量）を供給できるように構成してもよい。スリット23は、例えばレーザーにより切断して設ければよい。

【0030】本発明の一実施形態としてのスポッティングヘッドは上述のように構成されているので、以下のようにしてDNAチップの製作が行なわれる。つまり、まず、図示しない移動装置により、図2(a)に示すようにスポッティングヘッドをタイタープレート105の上方に移動させる。このとき駆動プレート13aは、シリンダ13bにより所定高さ $H_1$ に設定されており、これにより、ピン20の先端は、マイクロタイタープレート105の収容部105aと同じピッチ $P_1$ で並べられる。そして、この状態から、移動装置によりスポッティングヘッドを所定高さまで降下させて、各ピン20の先端に、対応する各収容部105a内のプローブDNA1を付着させる。

【0031】そして、スポッティングヘッドを、所定高さまで上昇させた後、図2(b)に示すようにスポッティングヘッドをスライドガラス104の上方に移動させた後、シリンダ13bにより駆動プレート13aを所定高さ $H_1$ から所定高さ $H_2$ まで降下させる。各ピン20は、駆動プレート13aと一体に一齐に降下し、これにより、各ピン20は下方プレート12の案内孔12aに案内されて、ピン20の先端が所定の微少ピッチ $P_2$ で並べられる。そして、この状態でスポッティングヘッドを所定高さまで降下させて、各ピン20の先端をスライドガラス104と当接させて、例えば図4に示すピッチ $P_2$ で並ぶドット（プローブDNA）1のうち、塗りつぶした円で示すものが先ずスポッティングされる。

【0032】その後、スポッティングヘッドを移動させてピン20の先端を洗浄バス（図示略）に浸して洗浄した後、上述と同様の動作により、マイクロタイタープレート105から前回とは異なる種類のプローブDNA1を受け取った後、前回スポッティングされたドット1（図4中に塗りつぶした円で示すドット1）に隣接するように、二重円で示すドット1をスポッティングする。そして、以降、このような操作を繰り返すことにより図4に示すように多数のプローブDNA1が所定ピッチ $P_2$ で並ぶDNAチップを製作することができる。

【0033】本スポッティングヘッドでは、このようにスポッティングを行なう際には、ピッチ $P_1$ で並べられたピン20の先端を微少な所定のピッチ $P_2$ へ変更して並べることができるので、ピンがピッチ $P_2$ よりも大きなピッチ $P_1$ で並んだ従来のスポッティングヘッドよりも、単位面積内に先端を配置されるピン本数を多くすることができる（ピン密度を高くすることができる）。これにより、一回のスポッティングによりスライドガラス104に付着させることのできるドット1の数を多くすることができるので、同じドット数のDNAチップを製作する場合には、当然ながら、従来のスポッティングへ



ッドに比べ、少ないスポッティング回数によりDNAチップを製作することができ、製作時間を短縮することができるという利点がある。

【0034】また、上述したように、従来のスポッティングヘッドでは、マイクロタイタープレート105の収容部105aに収容されたプローブDNA1の配列と、スライドガラス104でのプローブDNA（ドット）1との配列が異なるため、スライドガラス104上に各プローブDNA1がどのように配置されているかを解析するシステム及び時間が必要であった。本スポッティングヘッドでは、前回のスポッティングエリアに隣接して、新たにスポッティングすることを繰り返してDNAチップを製作する。つまり、従来では、スポッティングエリアを交錯させてスポッティングを繰り返していたのに対し、本スポッティングヘッドでは、スポッティングエリアを交錯させずにスポッティングを繰り返すので、マイクロタイタープレート105からのプローブDNA1のピックアップ順に対応して、スライドガラス104上にプローブDNA1を順次付着させていくことができ、したがって、マイクロタイタープレート105上のプローブDNA1の配列と、スライドガラス104でのプローブDNA（ドット）1との配列とを一致させることが可能である。したがって、本スポッティングヘッドでは、プローブDNA1の配置を解析するためのシステム及び時間が不要となるので、システムを簡素化することができるとともに、製作に要する作業時間を短縮することができるという利点がある。

【0035】さらに、従来技術では、前回のスポッティングに対してスポッティングヘッドを微少ピッチ $P_2$ ずらして（スポッティングヘッドを微少送りして）スポッティングすることを繰り返してDNAチップを製作する。これに対し、本スポッティングヘッドでは、前回のスポッティングエリアに隣接して新たにプローブDNA1がスポッティングされる。すなわち、スポッティングヘッドに設けられたピン20の行数又は列数（ここでは3行×3列）に応じた比較的大きな送り長さ（ここでは、従来の装置の送り長 $P_2$ の倍の $2P_2$ ）によりスポッティングヘッドをずらしていけばいいので、従来よりも位置決めが容易となって、この点からも作業時間を短縮することができるという利点がある。

【0036】また、駆動プレート13aの高さ位置を調整するだけで全てのピン20を一斉に駆動することができるので、各ピン20に駆動装置を取り付ける必要がないという利点がある。また、水平方向の移動を許容しつつ各ピン20を支持する支持機構を、駆動プレート13aに設けられた貫通部13cと、ピンに取り付けられた止め金具13dとからなる簡素な構成で構築することができるという利点もある。

【0037】また、ピン20の先端部には球状部材21がそなえられているので、本発明のスポッティングヘッ

ドのようにピン20が傾斜してスライドガラス104に当接する構成においても、先端の球状部材21がスライドガラス104と点接触する。これにより、先端の球状部材21とスライドガラス104とが十分な接触圧力で当接して、球状部材21からスライドガラス104に安定してDNA1が供給されるとともに、所定位置に精度良くプローブDNA1をスポッティングすることができるという利点がある。

【0038】特に、上述したようにピン20の本数が多くなって、かかる傾斜角度が多様化した場合においても先端部（球状部材）21が球状なので、傾斜角度によらずピン20はスライドガラス104と点接触可能となるため、全てのピン20について、先端が同一仕様のものを使用できるという利点がある。また、スポッティングを続けていくうちにピン20の先端が摩耗しても、ピン20の傾斜角 $\theta$ に応じて摩耗箇所（即ち、球状部材21のスライドガラス104との接点）が異なるため、このピン20を傾斜角 $\theta$ の異なる取付位置に移すことにより再利用できるという利点もある。もちろん、この場合は、ピン20の先端の高さ位置が揃うように傾斜角 $\theta$ に応じて止め金具13dの取付位置を調整する必要がある。

【0039】また、従来のピン〔図7（b）、（c）参照〕の先端に比べ、本スポッティングヘッドのピン20の先端は球状になっているぶん太くなっており、これにより強度が高くなって、ピンの寿命が長くなるという利点がある。なお、本発明のスポッティングヘッドは上述の実施形態のものに限定されない。例えば、上述の実施形態では、先端に球状部材を有するピンを使用しているが、従来と同様のピン〔図7（b）、（c）参照〕を用いることも可能である。この場合、ピン先端の接触性は、先端に球状部材を有するピンに比べ劣るものの、既存のものをそのまま流用することができるという利点がある。このように、従来と同様のピンを用いる場合、ピンの傾斜角 $\theta$ が極端に大きくないものに使用することが好ましい。

【0040】また、図6（a）に示すような保水物（例えば吸水性樹脂や繊維等）26を先端にそなえたピン25を用いても良い。この場合、保水物26にプローブDNA1が吸収／保持されて、スポッティングの際にプローブDNA1をスライドガラス104に安定して供給することができるという利点がある。なお、このようなピン25は、例えば、図6（b）に示すように、ピン本体25aの先端に予めレーザ加工や放電加工等により孔25bを穿設しておき、この孔25bに保水物26を挿入した後、図6（c）に示すように両側から加工器具25cで挟んでピン本体25aの先端を塑性変形させて（かしめて）、図6（d）に示すように保水物26を係止させるようにして製作すれば良い。或いは、図6（e）に示すように、保水物26を孔25bの内周面に摺接する



ような大きさに形成し、この保水物 26 の周面に接着剤を塗ったのち孔 25b を挿入して保水物 26 を孔 25b 内に接着するようにしても良い。このようなピン 25 を用いる場合、ピンの傾斜角  $\theta$  が極端に大きくないものを使用することが好ましい。

【0041】また、上述の実施形態では、駆動プレート 13a をシリンダ 13b により駆動するようにしているが、ピン 20 の各先端のピッチを変更すべく駆動プレート 13a と下方プレート 12 との相互間距離を変更できる構成であれば良く、例えば、プレート 13a を位置固定とし、プレート 12 をシリンダ 13b により上下方向に駆動するような構成にしても良く、また、プレート 12, 13a の両方を上下方向に駆動するようにしても良い。

【0042】また、上述の実施形態では、ピン駆動機構を駆動プレート 13a 等より構成しているが、ピン駆動機構は、各ピン 20 をスライドグラス 104 の鉛直方向に対して傾斜した方向に駆動しうるものであればよく、例えば、駆動プレート 13a を設けずに各ピン 20 のそれぞれにシリンダを取り付けることにより構成しても良い。具体的には、各シリンダを、駆動ロッドを下方に向けてスポッティングヘッド本体に取り付け、各ピン 20 をこれらの駆動ロッドに接続すれば良い。

【0043】また、上述したが、図 2 (a), (b) に示すように、駆動プレート 13a の上下位置によって、各ピン 20 の下方プレート 12 により支持される支持点  $X_1$  と駆動プレート 13a により支持される支持点  $X_2$  との水平距離  $L$  が異なるため、このような水平距離の差異を吸収すべく、上述の実施形態では、駆動プレート 13a に設けられた貫通部 13c と、ピン 20 に固設された止め金具 13d とから構成された支持機構が設けられている。このような支持機構を設ける代わりに、ピン 20 の上部を例えばゴムのような弾性部材により構成し、この弾性部材を駆動プレート 13a に固設して、かかる水平距離の差異やスライドグラス 104 に当接した際の微小な上下動を弾性部材の変形により吸収するようにしても良い。

【0044】また、上述の実施形態では比較的少ない本数のピン 20 が設置された例を示したが、多数（例えば数千本）のピン 20 を設けることも可能であり、また、ピン 20 の本数が多いほど上記の利点を顕著なものとすることができる。また、上述の実施形態では、各ピン 20 は駆動プレート 13a により駆動されて下方に突出する程、先端が互いに近接するように各ピン 20 の傾斜角  $\theta$  が設定されているが、例えば、同じ行にあるピン 20 については、ピン 20 の先端が、下方に突出する程、互いに近接するように各ピン 20 の傾斜角  $\theta$  を設定し、同じ列にあるピン 20 については互いに平行となるように各ピン 20 の傾斜角  $\theta$  を設定するようにしても良い。また、各ピン 20 は、ピン 20 の各相互間が下方（先端

側）に向けて狭められるように傾斜角  $\theta$  が設定されているが、上方にむけて狭められるように傾斜角  $\theta$  を設定しても良い。この場合、上述の実施形態とは逆に、各ピン 20 の先端のピッチを広げる場合には、駆動プレート 13a を下降させ、ピッチを狭める場合には、駆動プレート 13a を上昇させれば良い。

【0045】また、上述の実施形態では、ピン 20 は、上面視で碁盤目状に配置されているが、例えば上面視で同心円状に複数段設けるように配置しても良い。また、上述の実施形態では、収容部材（マイクロタイタープレート）105 の収容部（凹部）105a のピッチ（第 1 ピッチ）を、均等なピッチ  $P_1$  としているが、第 1 ピッチは均等なピッチでなくても良い。同様に、試験プレート（スライドグラス）104 のドット 1 のピッチ（第 2 ピッチ）を、均等なピッチ  $P_2$  としているが、第 2 ピッチは均等なピッチでなくても良い。

【0046】いずれにしても、ピン 20 の配置、本数、傾斜角等は設計条件に応じ適宜決定されるものである。また、本発明のスポッティングヘッドは、DNA チップの製作だけでなく、第 1 ピッチで配置された複数の収容部のそれぞれからスポッティング用物質を受け取って第 1 ピッチよりも小さい第 2 ピッチで固体表面にスポッティングするものであれば適用しうるものである。

【0047】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明のスポッティングヘッド（請求項 1）によれば、各複数のピンの先端を各複数の収容部の試験溶液に浸すときには、ピン駆動機構により複数のピンを複数の案内孔に沿って駆動することにより、先端が収容部材の収容部の配置と一致するように第 1 ピッチで並べられる一方、ピンの先端を試験プレートに当接させるときには、ピン駆動機構により複数のピンを複数の案内孔に沿って駆動することにより、該先端の各相互間が狭められて第 2 ピッチで並べられるので、一回のスポッティングにより、多数の試験溶液を試験プレートに付着させることができる。

【0048】また、前工程でスポッティングされたエリア（スポッティングエリア）に隣接してスポッティングすることを繰り返すことにより、異なる工程のスポッティングエリアが重なることがない。したがって、収容部材の収容部の配列、即ち、収容部材での試験溶液の配列と、試験プレートでの試験溶液の配列とを一致させることが可能であり、これにより、試験プレートでの試験溶液の配列を解析するための時間が不要となる。また、上述したように、前工程のスポッティングエリアに隣接してスポッティングすることを繰り返すことにより、スポッティングヘッドのスポッティング位置を、スポッティング毎に、比較的大きな送り量でずらすようにできるので、スポッティングヘッドの位置決めが容易になる。

【0049】したがって、スポッティング作業を効率良く行なって、スポッティングのための作業時間を大幅に

10

20

30

40

50

短縮することができるという利点がある。また、ピン駆動機構を、第1プレートよりも上方に配設され複数のピンを支持する第2プレートと、第1プレート又は第2プレートの何れかを駆動して第1プレートと第2プレートとの間隔を調整するプレート駆動装置とをそなえて構成し、さらに第2プレートが、各ピンの水平方向への移動を許容しつつ複数のピンを支持する支持機構を有するようにすることにより、プレート駆動装置により、第1プレートと第2プレートとの間隔を調整することで、各ピンにそれぞれ駆動装置を設けなくても、複数のピンを第1プレートの複数の案内孔に沿って一斉に駆動することができるという利点がある（請求項2）。

【0050】また、第2プレートの支持機構を、第2プレートに設けられピンの外周よりも大きな内周の貫通部と、ピンの第2プレートの上方に位置する部位に取り付けられ貫通部の内周よりも大きな止め部材とにより構成することにより、支持機構を容易に構成することができるという利点もある（請求項3）。請求項4記載の本発明のスポッティングヘッドによれば、各複数のピンの先端を各複数の収容部のスポッティング用物質に接触させるときには、ピン駆動機構により複数のピンを複数の案内孔に沿って駆動することにより、先端が収容部材の収容部の配置と一致するように第1ピッチで並べられる一方、ピンの先端を固体表面に当接させるときには、ピン駆動機構により複数のピンを複数の案内孔に沿って駆動することにより、該先端の各相互間が狭められて第2ピッチで並べられるので、一回のスポッティングにより、多数のスポッティング用物質を固体表面に付着させることができ、したがって、スポッティング作業を効率良く行なって、スポッティングのための作業時間を大幅に短縮することができるという利点がある。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施形態としてのスポッティングヘッドの構成を示す模式的な斜視図であり、(a)はピン、駆動プレート及び下方プレート（第1プレート）等を抜き出して示す分解図、(b)は全体図である。

【図2】本発明の一実施形態としてのスポッティングヘッドの構成及び動作を説明するための模式的な側面視に応じた断面図〔図1(b)のX-X矢視断面図に対応する図〕であり、(a)はマイクロタイタープレート（収容部材）の収容部にピンの先端を浸漬させうる状態を示す図、(b)はスライドガラス（試験プレート、固体表面）にピンの先端を当接させてスポッティングを行ないうる状態を示す図である。

【図3】本発明の一実施形態としてのスポッティングヘッドに適用されるピンについて拡大して示す模式的な部分側面図であり、(a)はピンの先端を示す図、(b)～(d)はピンの先端の製作方法を説明するための図である。

【図4】本発明の一実施形態としてのスポッティングヘッドを用いたスポッティング方法を説明するための図であって、スライドガラス（試験プレート）上のプローブDNAの配列の一部を示す模式的な平面図である。

【図5】本発明の一実施形態にかかるピンの変形例の構成を拡大して示す模式的な部分側面図である。

【図6】本発明の一実施形態としてのスポッティングヘッドに適用されるピンの変形例について示す模式的な拡大図であって、(a)は部分側面図、(b)～(e)はその製作方法を説明するための部分断面図である。

【図7】従来のスポッティングヘッドの構成を示す模式的な拡大図であり、(a)はスポッティングヘッド全体の構成を示す斜視図であり、(b)、(c)は(a)よりもさらに拡大して示すピン先端の斜視図である。

【図8】従来のスポッティングヘッドによるスポッティング方法を説明するための模式図であって、(a)はスライドガラス上のプローブDNAの配列の一部を示す平面図、(b)、(c)はマイクロタイタープレート上のプローブDNAの配列の一部を示す平面図である。

#### 【符号の説明】

1, 1a～1h プローブDNA（試験溶液、スポッティング用物質）

10 上方プレート

12 下方プレート（第1プレート）

12a 案内孔

13 ピン駆動機構

13a 駆動プレート（第2プレート）

13b シリンダ（プレート駆動装置）

13c 貫通部

13d 止め金具（止め部材）

14 支柱

14a 支柱本体

14b ネジ部

14c ナット

20, 20a, 25 ピン

21 球状部材、金属球

21a 金属線

21b 加熱源

22, 25a ピン本体

22a ピン本体の先端部

23 スリット

25b 孔

26 保水物

104 スライドガラス（試験プレート、固体表面）

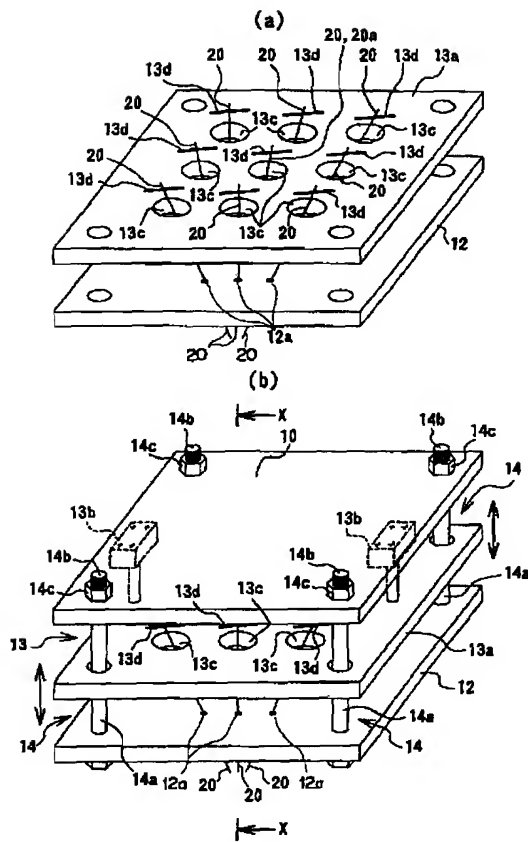
105 マイクロタイタープレート（収容部材）

105a 凹部（収容部）

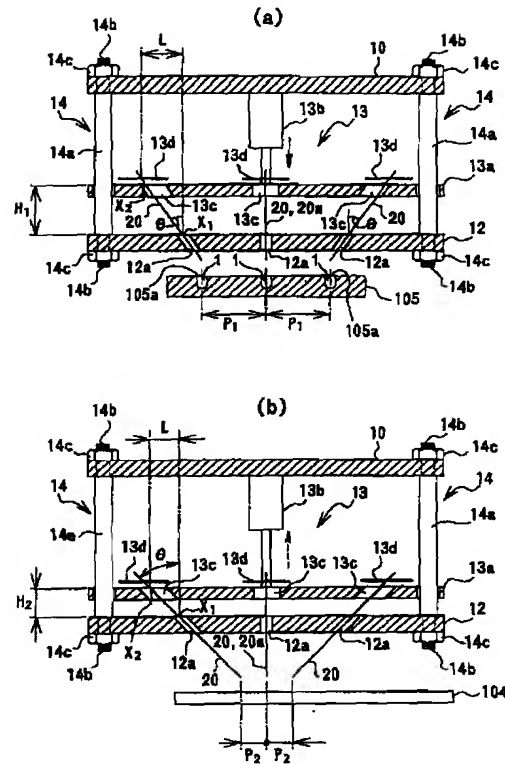
P<sub>1</sub> ピンのピッチ（第1ピッチ）

P<sub>2</sub> ピンのピッチ（第2ピッチ）

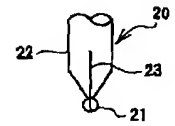
【図1】



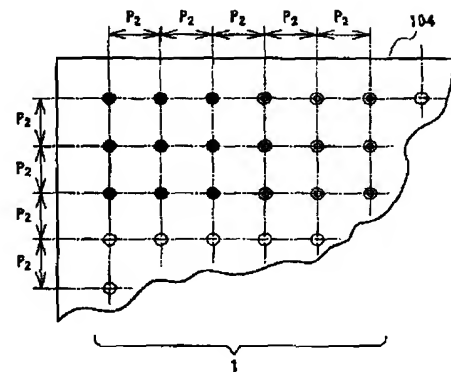
【図2】



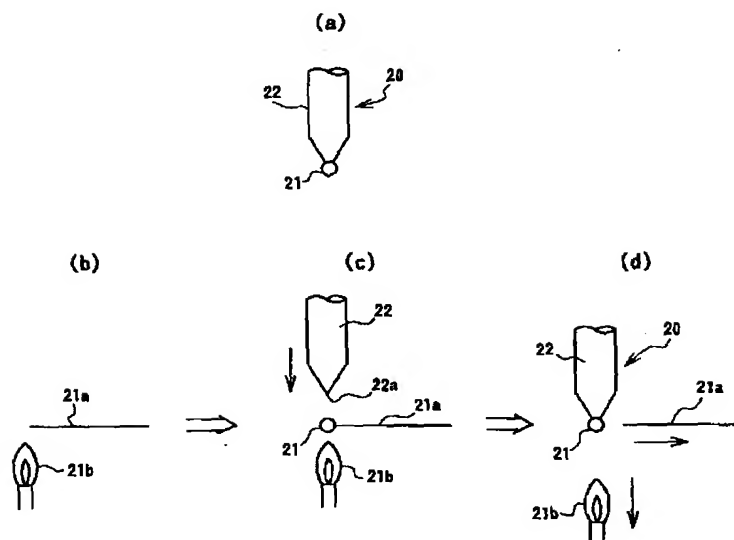
【図5】



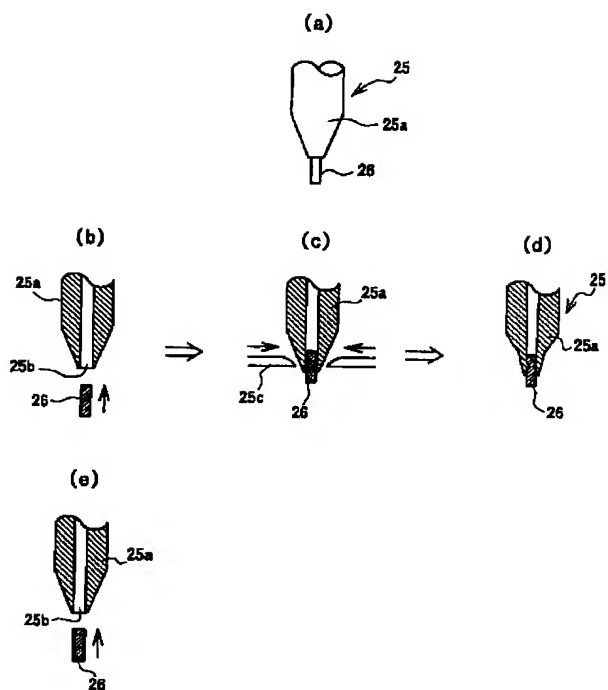
【図4】



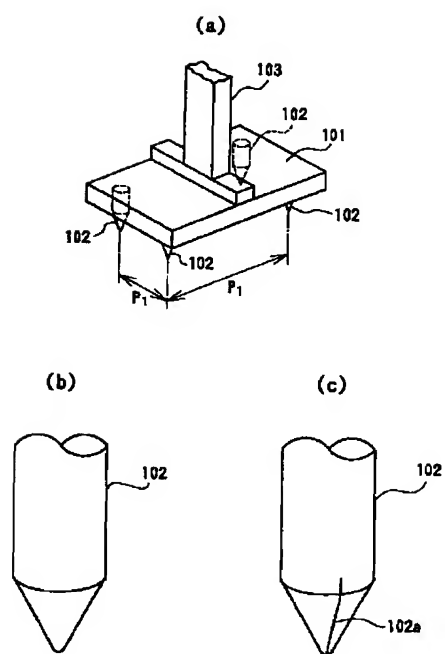
【図3】



【図6】



【図7】



【図8】

